МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000279- 071015
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фентадол® Матрикс

трансдермальная терапевтическая система,

25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч

ЛП-000279

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 071015 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Дыхательная недостаточность (пневмония, ателектаз и инфаркт легкого, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, склонность к бронхоспазму), внутричерепная гипертензия, опухоли мозга, черепно-мозговая травма, брадиаритмия, артериальная гипотензия, почечная и печеночная недостаточность, почечная или печеночная колика (в т.ч. в анамнезе), желчнокаменная	**С осторожностью** Дыхательная недостаточность (пневмония, ателектаз и инфаркт легкого, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, склонность к бронхоспазму), внутричерепная гипертензия, опухоли мозга, черепно-мозговая травма, брадиаритмия, артериальная гипотензия, почечная и печеночная недостаточность, почечная или печеночная колика (в т.ч. в анамнезе), желчнокаменная

болезнь, гипотиреоз, пожилые, истощенные и ослабленные пациенты, острые хирургические заболевания органов брюшной полости до установления диагноза, общее тяжелое состояние пациента, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, стриктуры мочеиспускательного канала, лекарственная зависимость (в том числе наркотическая), алкоголизм, суицидальная наклонность, гипертермия, одновременный прием инсулина, глюкокортикостероидов (ГКС), гипотензивных лекарственных препаратов.	болезнь, гипотиреоз, пожилые, истощенные и ослабленные пациенты, острые хирургические заболевания органов брюшной полости до установления диагноза, общее тяжелое состояние пациента, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, стриктуры мочеиспускательного канала, лекарственная зависимость (в том числе наркотическая), алкоголизм, суицидальная наклонность, гипертермия, миастения гравис, одновременный прием инсулина, глюкокортикостероидов (ГКС), гипотензивных лекарственных препаратов.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не	**Побочное действие** Безопасность фентанила оценивалась у 1854 взрослых и детей, принимавших участие в 11 клинических исследованиях (двойные слепые исследования ТТС (плацебо или активный контроль) и/или открытые исследования (отсутствие контроля или активный контроль)), в ходе которых ТТС применялись для купирования хронического болевого синдрома,

представлялось возможным. *Со стороны центральной нервной системы* *очень часто*: сонливость, головокружение, головная боль; *часто*: тремор, парестезии, депрессия, тревожное состояние, галлюцинации, бессонница, спутанность сознания, анорексия; *нечасто*: дезориентация, эйфория, гипоэстезия, судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, ажитация; *Со стороны органов чувств* *часто:* вертиго; *редко*: миоз. *Со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто:* ощущение сердцебиения, тахикардия, гипертония; *нечасто:* брадикардия, гипотензия, цианоз; *редко:* аритмия. *Со стороны дыхательной системы* *часто*: одышка; *нечасто*: угнетение дыхания, респираторный дистресс-синдром; *редко*: апноэ, гиповентиляция; *частота неизвестна*: брадипноэ.	вызванного онкологическим заболеванием или неонкологического генеза. Эти пациенты получили как минимум одну дозу фентанила (в форме ТТС) и прошли оценку безопасности терапии. Исходя из данных по безопасности, полученных в ходе указанных исследований, самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) были (частота развития, %): тошнота (35,7%), рвота (23,2%), запор (23,1%), сонливость (15,0%), головокружение (13,1%) и головная боль (11,8%). Самым тяжелым нежелательным явлением, вызванным фентанилом, является угнетение дыхания. НЯ, вызванные применением ТТС в период проведения указанных исследований, включая все вышеупомянутые НЯ, а также в постмаркетинговых исследованиях, представлены ниже. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000,

Со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота, запор;

часто: диарея, сухость во рту, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия;

нечасто: кишечная непроходимость;

редко: частичная кишечная непроходимость.

Со стороны кожи и подкожных тканей

часто: гипергидроз, зуд, сыпь, эритема;

нечасто: экзема, аллергический дерматит, дерматит, контактный дерматит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

часто: мышечный спазм;

нечасто: подергивание мышц.

Со стороны мочеполовой системы

часто: задержка мочи;

нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Прочее

часто: усталость, недомогание, периферические отеки, астения, озноб;

нечасто: реакции в месте аппликации, гриппоподобный

<1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательные явления**
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность
	Частота неизвестна	Анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия
Нарушения психики	Часто	Бессонница, депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации
	Нечасто	Ажитация, дезориентац

синдром, ощущение изменения температуры тела, синдром «отмены», гиперчувствительность в месте применения, гипертермия.

редко: экзема в месте применения, дерматит в месте применения.

Со стороны иммунной системы

часто: гиперчувствительность;

частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

Сыпь, эритема и зуд в месте аппликации в большинстве случаев исчезают в течение одного дня после удаления ТТС.

При длительном применении фентанила, как и при применении других наркотических анальгетиков, могут развиться толерантность, физическая и психическая зависимость, кратковременная ригидность мышц (в том числе грудных). При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Фентадол® Матрикс или в случае внезапного прекращения терапии возможен синдром «отмены», который характеризуется

		ия, эйфория
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость, головокружение, головная боль
	Часто	Тремор, парестезия
	Нечасто	Гипестезия, судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, потеря сознания, угнетение сознания
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Снижение четкости зрения
	Редко	Миоз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Часто	Вертиго
Нарушения со стороны	Часто	Ощущение сердцебиен

тошнотой, рвотой, диареей, тревожным состоянием и ознобом.	сердца		ия, тахикардия
		Нечасто	Брадикардия, цианоз
		Редко	Аритмия
	Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления
		Нечасто	Снижение артериального давления
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
		Нечасто	Дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром
		Редко	Апноэ, гиповентиляция
		Частота неизвестна	Брадипноэ
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, рвота, запор
		Часто	Диарея, сухость во рту, боль в животе, боль в верхней части

			живота, диспепсия
		Нечасто	Кишечная непроходимость
		Редко	Частичная кишечная непроходимость
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Гипергидроз, зуд, сыпь, эритема
		Нечасто	Экзема, аллергический дерматит, дерматит, контактный дерматит
	Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечный спазм
		Нечасто	Подергивание мышц
	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Задержка мочеиспускания
	Нарушения со стороны половых органов и	Нечасто	Эректильная дисфункция,

	молочной железы		сексуальная дисфункция
	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Усталость, недомогание, периферические отеки, астения, озноб
		Нечасто	Реакции в месте аппликации ТТС, гриппоподобный синдром, ощущение изменения температуры тела, синдром «отмены», гиперчувствительность в месте аппликации ТТС, гипертермия
		Редко	Экзема в месте аппликации ТТС, дерматит в

		месте применения

Описание отдельных нежелательных явлений

При длительном применении фентанила, как и при применении других наркотических анальгетиков, могут развиться толерантность, физическая и психическая зависимость, кратковременная ригидность мышц (в том числе грудных). При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Фентадол® Матрикс или в случае внезапного прекращения терапии возможен синдром «отмены», который характеризуется тошнотой, рвотой, диареей, тревожным состоянием и ознобом.

О неонатальных проявлениях синдрома отмены у новорожденных, матери которых систематически использовали ТТС в период беременности, сообщалось редко.

Профиль нежелательных явлений у детей и подростков, использующих ТТС, был схож с профилем у взрослых. Никаких рисков не было идентифицировано у детей помимо

	ожидаемого риска при применении опиоидов для облегчения боли, ассоциированной с серьезными заболеваниями, а также не наблюдалось специфических рисков, связанных с применением ТТС в соответствии с предписаниями, у детей в возрасте не моложе 2-х лет. Нежелательные явления у детей, о развитии которых сообщалось очень часто в ходе клинических исследований, включали лихорадку, головную боль, рвоту, тошноту, запор, диарею и зуд.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами При одновременном применении других лекарственных средств (ЛС), оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, включая другие наркотические анальгетики, седативные и снотворные ЛС, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, центральные миорелаксанты, антигистаминные ЛС, обладающие седативным эффектом, алкоголь, может повышаться риск развития и	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Другие лекарственные препараты, угнетающие центральную нервную систему:* Наркотические анальгетики, седативные, снотворные, средства для общей анестезии, общие анестетики, фенотиазины, транквилизаторы, центральные миорелаксанты, антигистаминные препараты и алкогольные напитки, антигистаминные ЛС, обладающие седативным эффектом, алкоголь.

усиления гиповентиляции, снижения АД, чрезмерного седативного действия, комы или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением Фентадол® Матрикс, требует особого наблюдения за пациентом). Если возникает необходимость совместного применения препарата Фентадол® Матрикс с одним из вышеуказанных ЛС, необходима коррекция дозы одного или обоих препаратов. Фентанил обладает высоким клиренсом, он быстро и в значительной степени метаболизируется, в основном, при участии изофермента CYP3A4. Одновременный прием ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, дилтиазема, циметидина, антибиотиков из группы макролидов) с фентанилом, вводимым трансдермально, может привести к увеличению концентраций фентанила в плазме крови. Это может усилить	Эти лекарственные средства (ЛС) могут повышать риск развития и усиления гиповентиляции, снижения АД, чрезмерного седативного действия, комы или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением Фентадол® Матрикс требует особого наблюдения за пациентом). Если возникает необходимость совместного применения препарата Фентадол® Матрикс с одним из вышеуказанных ЛС, необходима коррекция дозы одного или обоих препаратов. *Ингибиторы CYP3A4* Фентанил обладает высоким клиренсом, он быстро и в значительной степени метаболизируется, в основном, при участии изофермента CYP3A4. Одновременный прием ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, дилтиазема, циметидина, антибиотиков из группы макролидов) с фентанилом, вводимым

или продлить как терапевтическое действие, так и побочные реакции, которые могут вызвать выраженное угнетение дыхания. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Комбинированный прием ритонавира или другого мощного ингибитора изофермента CYP3A4 с трансдермальным введением фентанила не рекомендуется, если не проводится тщательный мониторинг пациента. Фентанил усиливает эффект гипотензивных ЛС. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином) может привести к снижению концентрации фентанила в плазме крови и снижению терапевтического эффекта. Это может потребовать коррекции дозы фентанила для трансдермального применения. После прекращения лечения индукторами изофермента CYP3A4, эффект индуктора постепенно снижается и может привести к повышению	трансдермально, может привести к увеличению концентраций фентанила в плазме крови. Это может усилить или продлить как терапевтическое действие, так и нежелательные явления, которые могут вызвать выраженное угнетение дыхания. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Комбинированный прием ритонавира или другого сильного ингибитора изофермента CYP3A4 с трансдермальным применением фентанила не рекомендуется, если не проводится тщательный мониторинг состояния пациента. Фентанил усиливает эффект гипотензивных ЛС. *Индукторы CYP3A4* Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином) может привести к снижению концентрации фентанила в плазме крови и снижению терапевтического эффекта. Это может потребовать коррекции дозы фентанила для трансдермального применения. После прекращения

концентрации фентанила в плазме крови, что может вызвать увеличение интенсивности или длительности как терапевтических, так и нежелательных эффектов, а также может привести к выраженному угнетению дыхания. В данной ситуации следует проводить тщательный мониторинг и, при необходимости, корректировать дозу. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр. Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с м-холиноблокирующей активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск развития брадикардии и снижения АД (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут	лечения индукторами изофермента CYP3A4 эффект индуктора постепенно снижается и может привести к повышению концентрации фентанила в плазме крови, что может вызвать увеличение интенсивности или длительности как терапевтических, так и нежелательных эффектов, а также может привести к выраженному угнетению дыхания. В данной ситуации следует проводить тщательный мониторинг и при необходимости корректировать дозу. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. *Совместное применение со смешанными агонист-антагонистами* Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр. *Миорелаксанты*

повышать риск тахикардии и повышения АД; миорелаксанты, не обладающие м-холиноблокирующей активностью (в т.ч. суксаметоний) не снижают риск брадикардии и снижения АД (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и повышают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Закись азота усиливает мышечную ригидность. Необходимо снизить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, ГКС и гипотензивными ЛС. Не рекомендуется совместное применение фентанила с ингибиторами МАО, как в течение всего периода применения ингибиторов МАО, так и в течение 14 дней после их отмены, т.к. они повышают риск тяжелых осложнений при применении фентанила (усиление эффекта наркотических анальгетиков или усиление серотонинергических эффектов).	Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с м-холиноблокирующей активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск развития брадикардии и снижения АД (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут повышать риск тахикардии и повышения АД; миорелаксанты, не обладающие м-холиноблокирующей активностью (в т.ч. суксаметоний), не снижают риск брадикардии и снижения АД (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и повышают риск тяжелых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. *Ингибиторы МАО* Не рекомендуется совместное применение фентанила с ингибиторами МАО как в течение всего периода применения ингибиторов МАО, так и в течение 14 дней после их отмены, т.к. они повышают риск тяжелых осложнений при применении фентанила (усиление эффекта наркотических

	анальгетиков или усиление серотонинергических эффектов). *Серотонинергические препараты* Совместное применение фентанила с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) и ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) может повышать риск развития серотнинового синдрома, потенциально жизнеугрожающего состояния.
Особые указания Препарат Фентадол® Матрикс может использоваться только высококвалифицированным персоналом в условиях специализированного стационара, как часть комплексного лечения болевого синдрома у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценки их состояния. Препарат Фентадол® Матрикс нельзя назначать для купирования острой или послеоперационной боли, т.к.	**Особые указания** ПАЦИЕНТАМ, У КОТОРЫХ ОТМЕЧАЛИСЬ ТЯЖЕЛЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТТС, ТРЕБУЕТСЯ ТЩАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ИХ СОСТОЯНИЯ ЕЩЕ В ТЕЧЕНИЕ 24 Ч ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ТТС, Т.К. КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕНТАНИЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ СНИЖАЕТСЯ ПОСТЕПЕННО И ЕЕ СНИЖЕНИЕ НА 50% ДОСТИГАЕТСЯ В ТЕЧЕНИЕ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 17 Ч

отсутствует возможность подбора адекватной дозы для кратковременного применения. Существует вероятность возникновения и развития серьезной и угрожающей жизни гиповентиляции легких (или угнетения дыхания) в результате применения ТТС. Пациентам, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты на фоне использования ТТС, требуется тщательный контроль их состояния еще в течение 24 ч после удаления ТТС, т.к. концентрация фентанила в плазме снижается постепенно и ее 50% снижение достигается в течение приблизительно 17 ч (13-22 ч). ***Препарат Фентадол® Матрикс следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования!*** <u>ТТС Фентадол® Матрикс не следует делить или разрезать на части!</u> Использованные трансдермальные пластыри необходимо сложить липкой поверхностью друг к другу, утилизировать надлежащим образом. Неиспользованные упаковки	(13-22 Ч). ТТС следует хранить до и после использования в недоступном для детей месте. Не разрезайте ТТС. ТТС, которая была разделена, разрезана или повреждена каким-либо образом, использовать нельзя. Невозможно обеспечить взаимозаменяемость различных марок ТТС для отдельных пациентов. Поэтому следует подчеркнуть, что пациенты не должны переходить с одной ТТС на другую без специальной консультации с врачом. *Угнетение дыхания* Как и во всех случаях применения опиоидов, некоторые пациенты могут испытывать выраженное угнетение дыхания при применении ТТС; пациентам следует пройти осмотр на наличие данного воздействия. Угнетение дыхания может сохраняться и после удаления ТТС. Степень угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата. Препараты, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания. *Хронические заболевания легких* ТТС Фентадол® Матрикс может

необходимо вернуть сотруднику аптеки. *Применение у пациентов, ранее не принимавших наркотические анальгетики* При применении ТТС Фентадол® Матрикс у пациентов, ранее не принимавших наркотические анальгетики, очень редко отмечались случаи значительного угнетения дыхания и/или смерти при применении в качестве начальной анальгезирующей терапии. Риск развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции существует даже в случае применения минимальной дозы ТТС Фентадол® Матрикс в качестве начальной анальгезирующей терапии у пациентов, ранее не принимавших наркотические анальгетики. Рекомендуется применять препарат Фентадол® Матрикс у пациентов, демонстрирующих толерантность к наркотическим анальгетикам. *Угнетение дыхания* Как и при применении других сильнодействующих наркотических анальгетиков,. при применении	вызывать ряд тяжелых нежелательных явлений у пациентов с хроническими обструктивными и другими заболеваниями легких (снижать возбудимость дыхательного центра и ослаблять дыхание). *Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления* При повторном введении наркотических анальгетиков возможно развитие толерантности, а также физической и психической зависимости. Ятрогенная зависимость при применении наркотических анальгетиков отмечается редко. Как и при применении других наркотических анальгетиков, возможны случаи злоупотребления фентанилом. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Фентадол® Матрикс не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти. Пациенты с историей наркозависимости/злоупотребления алкоголем в прошлом в большей степени подвержены риску развития зависимости и злоупотребления при

препарата Фентадол® Матрикс у некоторых пациентов может отмечаться выраженное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно контролировать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС Фентадол® Матрикс. Степень угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата Фентадол® Матрикс. *Хронические заболевания легких* ТТС Фентадол® Матрикс может вызывать ряд тяжелых побочных эффектов у пациентов с хроническими обструктивными и другими заболеваниями легких (снижать возбудимость дыхательного центра и ослаблять дыхание). *Пациенты со злокачественной миастенией гравис* Могут возникать неэпилептические (мио)клонические реакции. Лечение пациентов со злокачественной миастенией следует проводить с осторожностью. *Повышение внутричерепного давления*	лечении с применением опиоидов. Пациентам с повышенным риском злоупотребления опиоидами возможно проводить адекватную терапию с применением опиоидных растворов модифицированного высвобождения; однако данным пациентам потребуется мониторинг наличия признаков неправильного применения, злоупотребления или зависимости. *Повышение внутричерепного давления* Препарат Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2 (пациенты с повышением внутричерепного давления, нарушением сознания и комой). Препарат Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с внутричерепными опухолями. *Сердечно-сосудистые заболевания* Фентанил может вызвать брадикардию, и поэтому его следует применять с осторожностью у

ТТС Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2 (пациенты с повышением внутричерепного давления, нарушением сознания и комой). ТТС Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с внутричерепными опухолями. *Сердечно-сосудистые заболевания* Фентанил может вызвать брадикардию и поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмией. У пациентов с артериальной гипотензией ТТС Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью. *Заболевания печени* Поскольку фентанил метаболизируется до неактивных метаболитов в печени, заболевания печени могут привести к замедлению выведения препарата из организма. У пациентов с циррозом печени при однократном применении препарата	пациентов с брадиаритмией. У пациентов с артериальной гипотензией препарат Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью. Опиоиды способны вызывать снижение артериального давления, в особенности у пациентов с гиповолемией. Сопутствующее снижение артериального давления и/или гиповолемия должны быть скорректированы перед началом лечения препаратом Фентадол® Матрикс. *Заболевания печени* Поскольку фентанил метаболизируется до неактивных метаболитов в печени, заболевания печени могут привести к замедлению выведения препарата из организма. У пациентов с циррозом печени при однократном применении препарата Фентадол® Матрикс не отмечалось изменений фармакокинетики, хотя концентрация фентанила в сыворотке крови имела тенденцию к повышению. Пациенты с печеночной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов передозировки

Фентадол® Матрикс не отмечалось изменений фармакокинетики, хотя концентрация фентанила в сыворотке крови имела тенденцию к повышению. Пациенты с печеночной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов передозировки фентанила. В этом случае необходимо снижение дозы препарата Фентадол® Матрикс. Наркотические анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры ЖКТ и желчевыводящих путей. Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе. *Заболевания почек* Менее 10% фентанила выводится почками в неизмененном виде, известных активных метаболитов, которые выводились бы почками, нет. Данные, полученные при в/в введении фентанила у пациентов с почечной недостаточностью, позволяют предположить, что объем распределения фентанила может	фентанила. В этом случае необходимо снижение дозы препарата Фентадол® Матрикс. Наркотические анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры ЖКТ и желчевыводящих путей. Фентадол® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе. *Заболевания почек* Менее 10 % фентанила выводится почками в неизмененном виде, известных активных метаболитов, которые выводились бы почками, нет. Данные, полученные при в/в введении фентанила у пациентов с почечной недостаточностью, позволяют предположить, что объем распределения фентанила может изменяться при гемодиализе, что может повлиять на концентрацию фентанила в сыворотке крови. Пациенты с почечной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении. При появлении симптомов передозировки необходимо снизить дозу препарата

изменяться при гемодиализе, что может повлиять на концентрацию фентанила в сыворотке крови. Пациенты с почечной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении. При появлении симптомов передозировки необходимо снизить дозу ТТС Фентадол® Матрикс. При переходе с длительного лечения морфином на трансдермальное введение фентанила может возникать синдром «отмены», несмотря на адекватное анальгезирующее действие препарата. При появлении синдрома «отмены» рекомендуется введение пациентам морфина короткого действия в низких дозах. *Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4* При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, исфадозон, верапамил, дилтиазем и амиодарон) может повышаться концентрация фентанила в плазме, что может усилить или продлить как	Фентадол® Матрикс. *Гипертермия/внешние источники тепла* Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрация фентанила в сыворотке крови может повышаться примерно на 1/3 при повышении температуры тела до 40°С. Поэтому пациенты с гипертермией должны находиться под тщательным наблюдением для выявления характерных побочных эффектов фентанила и при необходимости последующей коррекции дозы. Всем пациентам на фоне лечения необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, ванны с горячей водой, на место аппликации препарата Фентадол® Матрикс. Существует риск увеличения высвобождения фентанила при повышении температуры тела, что может привести к передозировке и смерти. У здоровых добровольцев отмечалось

терапевтическое действие, так и побочные реакции, в частности вызвать тяжелое угнетение дыхания. В таких ситуациях следует тщательно наблюдать за пациентом. Исходя из этого, совместное применение ТТС с фентанилом с ингибиторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется при отсутствии тщательного мониторинга пациентов. Пациенты, которым назначен ТТС Фентадол® Матрикс одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4, должны наблюдаться на предмет возникновения признаков угнетения дыхания; может потребоваться коррекция дозы. *Серотониновый синдром.* Следует с осторожностью применять фентанил совместно с препаратами, которые влияют на серотонинергические нейротрансмиттерные системы. При одновременном применении серотонинергических препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	увеличение AUC на 120 % и средней C_{max} до 61 % в результате применения источников тепла в месте аппликации ТТС. Перед посещением сауны ТТС всегда следует снимать. Прием сауны возможен только при замене ТТС (с интервалом в 72 ч). Новая ТТС должна накладываться на холодную и абсолютно сухую кожу. *Серотониновый синдром* Следует с осторожностью применять фентанил совместно с препаратами, которые влияют на серотонинергические нейротрансмиттерные системы. При одновременном применении серотонинергических препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), вместе с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина (включая ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)), может развиваться жизнеугрожающий серотониновый синдром. Это может произойти при соблюдении рекомендуемой дозы.

(ИОЗСН), вместе с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина (включая ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)), может развиваться потенциально опасный для жизни серотониновый синдром. Это может произойти при соблюдении рекомендуемой дозы. Серотониновый синдром может проявляться в виде нарушений сознания (например, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативной нестабильности (например, учащения сердцебиения, лабильности артериального давления, лихорадки), нервно-мышечных нарушений (например, гиперрефлексии, нарушения координации движений, ригидности) и/или симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноты, рвоты, диареи). При развитии серотонинового синдрома применение препарата стоит немедленно прекратить. *Случайное воздействие ТТС* Случайное воздействие фентанила на кожу (особенно у детей) при тесном физическом контакте с пациентом,	Серотониновый синдром может проявляться в виде нарушений сознания (например, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативной нестабильности (например, учащение сердцебиения, лабильность артериального давления, лихорадка), нервно-мышечных нарушений (например, гиперрефлексии, нарушения координации движений, ригидности) и/или симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноты, рвоты, диареи). При развитии серотонинового синдрома применение препарата стоит немедленно прекратить. *Случайное воздействие ТТС* Случайное воздействие фентанила на кожу (особенно у детей) при тесном физическом контакте с пациентом, использующим ТТС, может привести к опиоидной передозировке. Пациенты должны быть предупреждены, что при случайном воздействии на кожу человека, не принимающего препарат, ТТС должна быть немедленно удалена. *Применение у детей*

использующим ТТС, может привести к опиоидной передозировке. Пациенты должны быть предупреждены, что при случайном воздействии на кожу человека, не принимающего препарат, ТТС должна быть немедленно удалена. *Применение у пожилых пациентов* Данные, полученные при исследованиях в/в введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться $T_{1/2}$ фентанила. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. В ходе исследований ТТС Фентадол® Матрикс фармакокинетика фентанила у пожилых пациентов значительно не отличалась от фармакокинетики у молодых пациентов, хотя концентрация в сыворотке была несколько выше. Пожилые пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, что потребует снижения дозы ТТС Фентадол® Матрикс.	ТТС не следует назначать пациентам детского возраста, которые ранее его не использовали. Вероятность развития выраженной или жизнеугрожающей гиповентиляции существует независимо от дозы примененной системы фентанила. Исследования ТТС не проводились у детей в возрасте до 2-х лет. ТТС необходимо применять только у детей в возрасте от 2 до 16 лет, переносящих. ТТС нельзя применять у детей до 2 лет. Для защиты от случайного проглатывания детьми будьте осторожны при выборе места для приклеивания ТТС и тщательно контролируйте клейкость ТТС. *Применение у пожилых пациентов* Данные, полученные при исследованиях в/в введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться $T_{1/2}$ фентанила. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. В ходе исследований препарата Фентадол®

Применение у истощенных и ослабленных пациентов Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться клиренс и удлиняться $T_{1/2}$ фентанила, они нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, что потребует снижения дозы ТТС Фентадол® Матрикс.	Матрикс фармакокинетика фентанила у пожилых пациентов значительно не отличалась от фармакокинетики у молодых пациентов, хотя концентрация в сыворотке была несколько выше. Пожилые пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, что потребует снижения дозы препарата Фентадол® Матрикс.
Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления При повторном введении наркотических анальгетиков возможно развитие толерантности, а также физической и психической зависимости. Ятрогенная зависимость при применении наркотических анальгетиков отмечается редко. Как и при применении других наркотических анальгетиков, возможны случаи злоупотребления фентанилом. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Фентадол® Матрикс не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти.	*Влияние на желудочно-кишечный тракт* Опиаты повышают тонус и уменьшают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ. В результате увеличения времени прохождения пищи по пищеварительному тракту при лечении фентанилом может наблюдаться запор. Пациентам следует рекомендовать принимать меры по предотвращению запора, а также следует рассмотреть профилактическое применение слабительных средств. Дополнительные меры предосторожности следует соблюдать у пациентов с

Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска злоупотребления наркотическими анальгетиками должны находиться под тщательным наблюдением. *Гипертермия/внешние источники тепла* Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрация фентанила в сыворотке крови может повышаться примерно на 1/3 при повышении температуры тела до 40°С. Поэтому пациенты с гипертермией должны находиться под тщательным наблюдением для выявления характерных побочных эффектов фентанила и, при необходимости, последующей коррекции дозы. Всем пациентам на фоне лечения необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, ванны с горячей водой, на место аппликации ТТС Фентадол® Матрикс. У здоровых добровольцев отмечалось увеличение AUC на 120% и средней	хроническим запором. При наличии динамической кишечной непроходимости или при подозрении на динамическую кишечную непроходимость лечение фентанилом следует прекратить. *Пациенты со злокачественной формой миастении* Могут возникать неэпилептические (мио)клонические реакции. Лечение пациентов со злокачественной миастенией следует проводить с осторожностью.

C_{max} до 61% в реузльтате применения источников тепла в месте аппликации ТТС. Перед посещением сауны ТТС всегда следует снимать. Прием сауны возможен только при замене ТТС (с интервалом в 72 ч). Новая ТТС должна накладываться на холодную и абсолютно сухую кожу. *Влияние на желудочно-кишечный тракт* Опиаты повышают тонус и уменьшают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В результате увеличения времени пассажа пищи по пищеварительному тракту, при лечении фентанилом может наблюдаться запор. Пациентам следует рекомендовать принимать меры по предотвращению запора, а также следует рассмотреть профилактическое применение слабительных средств. Дополнительные меры предосторожности следует соблюдать у пациентов с хроническим запором. При наличии динамической кишечной непроходимости или при подозрении	

на динамическую кишечную непроходимость, лечение фентанилом следует прекратить. *Прекращение применения препарата Фентадол® Матрикс* При необходимости прекращения применения ТТС Фентадол® Матрикс, замену данного препарата другими наркотическими анальгетиками следует проводить постепенно, начиная с низких доз, вследствие постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС Фентадол® Матрикс, при котором 50% снижение концентрации фентанила в сыворотке занимает около 17 ч. Отмена препарата всегда должна быть постепенной во избежание развития синдрома «отмены».	
Форма выпуска Трансдермальная терапевтическая система 25 мкг/час, 50 мкг/час, 75 мкг/час, 100 мкг/час. По одной трансдермальной терапевтической системе в пакетике из бумаги/ПЭ/А1/ПЭ. По 5, 10 или 20 пакетиков вместе с инструкцией по	**Форма выпуска** Трансдермальная терапевтическая система 25 мкг/час, 50 мкг/час, 75 мкг/час, 100 мкг/час По одной трансдермальной терапевтической системе в пакетик из бумаги/ПЭ/А1/ПЭ. По 5, 10 или 20 пакетиков вместе с инструкцией по

применению в картонной пачке.	применению в картонную пачку.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»



Геворкян А.Е.